Ueber N-substituierte Pyridonarsinsäuren.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
genehmigt von der Philosophischen Fakultät
der Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin

von

Otto Bremer

aus Hamburg.

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Juli 1932.

Tag der Promotion: 1. März 1933.

Spezialdruckerei für Dissertationen Dr. Hermann Eschenhagen KG., Ohlau i. Schl.

171

Referenten: Professor Dr. Schlenk.

Professor Dr. Binz.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

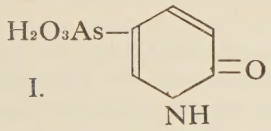
Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

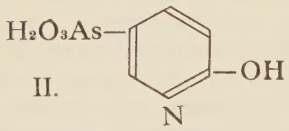
https://archive.org/details/IA41533918_0024

Theoretischer Teil.

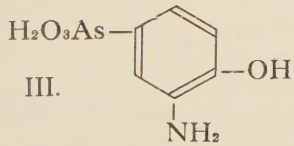
Die Einführung von Arsen in den Pyridinkern[1]) hat zu einer Reihe von Verbindungen geführt, die sich durch bemerkenswerte chemotherapeutische Eigenschaften auszeichnen. Die Arsinsäuren der Pyridinreihe unterscheiden sich von den analogen Verbindungen der Benzolreihe vielfach durch eine wesentlich höhere Verträglichkeit, was besonders für die 2-Pyridon-5-arsinsäure (I) zutrifft[2]), die auch als isomere 2-Oxy-pyridin-5-arsinsäure (II) aufgefaßt werden kann. Die Arsinsäure kann



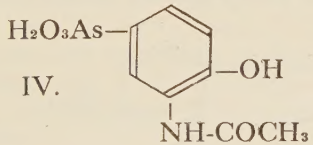
I.



II.



III.



IV.

als Analogon der 3-Amino-4-oxyphenyl-arsinsäure (III), also der dem Salvarsan zugehörigen Arsinsäure, betrachtet werden. Der konstitutionelle Unterschied zwischen II (bzw. I) und III besteht darin, daß im Fall der Pyridinverbindung der Stickstoff dem Ringsystem angehört, während er sich in der Benzolverbindung in einer Seitenkette befindet. Ehrlich und Fourneau[3]) haben gefunden, daß die durch

---

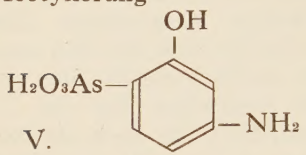
[1]) Binz, Räth und Mitarbeiter A. 455, 127, 1927; 467, 11 (1928); 475, 136 (1929); 478, 22 (1930); 480, 172 (1930); 487, 119 (1931).

[2]) Binz, Räth und Rost, Biochem. Z. 223, 250 (1930).

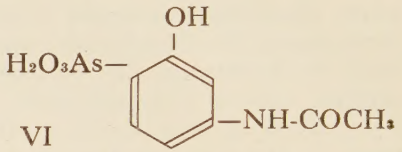
[3]) Siehe Fourneau-Tennenbaum, Heilmittel der organischen Chemie und ihrer Herstellung 1927, S. 311.

Einführung einer Acetylgruppe in die Aminogruppe von III erhaltene 3-Acetamino-4-oxy-phenyl-arsinsäure (IV) mit Erfolg als Heilmittel gegen Syphilis bei peroraler Application Verwendung finden kann (Spirocid, Stovarsol).

In entsprechender Weise wurde aus der mit III isomeren 2-Oxy-4-amino-phenyl-arsinsäure (V) durch Acetylierung



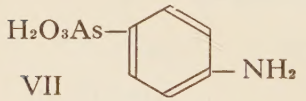
V.



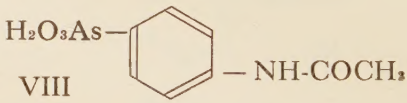
VI

Verbindung VI („Fourneau 270")[4]) erhalten, die sich von V durch einen wesentlich erhöhten chemotherapeutischen Index unterscheidet.

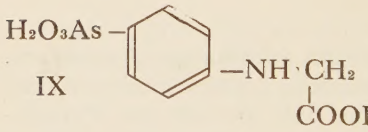
Daß bei der Einführung von Substituenten in die Aminogruppen von Arsinsäuren der Benzolreihe Verbindungen von hervorragenden physiologischen Eigenschaften entstehen, ist auch von den Derivaten der Arsanilsäure (VII) bekannt.



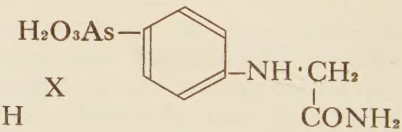
VII



VIII



IX

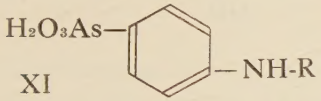


X

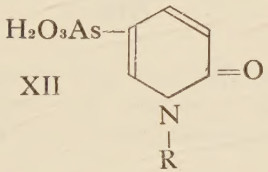
Sowohl die Acetylverbindung VIII (Arsacetin)[5]) wie auch die p-Phenyl-glycin-arsinsäure (IX)[5]) und ihr Amid X (Tryparsamid)[6]) zeigen eine wesent-

[4]) P.-M. Baranger, Dissertation, Paris 1931, S. 83.
[5]) Ehrlich, B 42, 17 (1909).
[6]) Jacobs und Heidelberger C. 1920, I, 368; Brown und Pearce, Journ. exp. med. 30, 417, 483 (1919); Binz, Räth und Rost aaO.

lich höhere Verträglichkeit als die Arsanilsäure (VII) bei guter therapeutischer Wirksamkeit. Durch Jacobs und Heidelberger[7]) wurde eine große Anzahl weiterer Substitutionsprodukte der Arsanilsäure vom Typus XI dargestellt.



XI



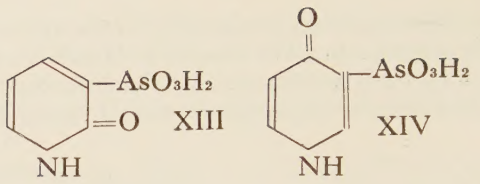
XII

Da durch Binz, Räth und Maier-Bode[8]) festgestellt worden war, daß sich die 2-Pyridon-5-arsinsäure (I) mit Alkylhalogeniden zu N-Alkyl-2-pyridon-5-arsinsäuren (XII, worin R = Alkyl) umsetzen läßt, war anzunehmen, daß man von I ausgehend, auch zu anderen Verbindungen von Typus XII gelangen könnte, in denen R wie bei Jacobs und Heidelberger z. B. ein substituierter Essigsäurerest sein kann. Auf die Anfügung einer Acetylgruppe an den Stickstoff der 2-Pyridon-5-arsinsäure mußte verzichtet werden, da zu erwarten war, daß das Acetylierungsprodukt der 2-Pyridon-5-arsinsäure gegen Wasser unbeständig sei; denn es ist bekannt, daß die durch Acetylierung des 2-Pyridons erhaltene Verbindung durch Wasser sehr leicht zu 2-Pyridon und Essigsäure hydrolysiert wird[9]).

Mir wurde nun die Aufgabe zuteil, eine Reihe von N-Substitutionsprodukten der 2-Pyridon-5-arsinsäure (XII) herzustellen und in Bezug auf ihre chemotherapeutische Wirksamkeit mit der Ausgangssubstanz I zu vergleichen. Im Zusammenhang hiermit wurden einige N-Substitutionsprodukte der mit I isomeren 2-Pyridon-3-arsinsäure (XIII)[10]) und der noch unbekannten 4-Pyridon-3-arsinsäure (XIV) dargestellt und in gleicher Weise untersucht.

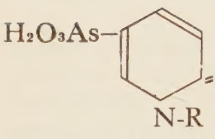
---

[7]) C. 1920, I, 367, 370, 373.
[8]) A. 478, 22 (1930).
[9]) A. E. Tschitschibabin und P. G. Szokow B. 58, 2650 (1925).
[10]) Binz und Maier-Bode A. 487, 119 (1931).



XIII XIV

Tabelle I



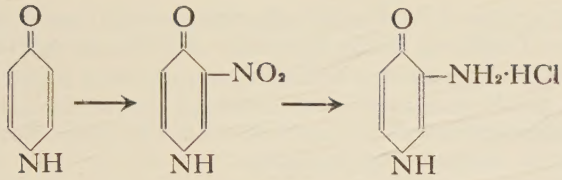
R = — CH_3 XV
R = — C_2H_5 XVI
R = — CH_2 — CH_2 — CH_3 XVII
R = — CH_2 — $(CH_2)_2$ — CH_3 XVIII
R = — CH_2 — COOH XIX
R = — CH_2 — CH — $(CH_3)_2$ XX
R = — CH_2 — CH_2 — CH — $(CH_3)_2$ XXI
R = — CH_2 — CH = CH_2 XXII
R = — CH_2 — C_6H_5 XXIII
R = — CH_2 — $CONH_2$ XXIV
R = — CH_2 — CO — NH — C_6H_5 XXV
R = — CH_2 — CO — NH — C_6H_4 — AsO_3H_2 XXVI

Die Darstellung der 4-Pyridon-3-arsinsäure (XIV) erfolgte wie die der isomeren 2-Pyridon-5-arsinsäure (I) und der 2-Pyridon-3-arsinsäure (XIII)[11] [12]) auf dem Diazowege. Als Ausgangsmaterial diente 4-Pyridon, das durch Kondensation von Acetondioxalester mittels Salzsäure zu Chelidonsäure, Ueberführung mit Ammoniak in Chelidamsäure und Decarboxylierung auf bekannte Weise[13]) erhalten wurde.

4-Pyridon wurde nach dem Verfahren von E. Koenigs und Freter[14]) zu 3-Nitro-4-Pyridon nitriert,

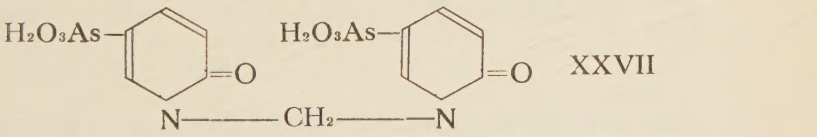
---

[11]) Binz und Räth, A. 455 129 (1927).
[12]) Binz und Maier-Bode, A. 487, 122 (1931).
[13]) Willstätter und Pummerer, B. 37, 3737 (1904); Lerch, M. 5, 383 (1884); Lieben u. Haitinger, M. 4, 339 (1883).
[14]) B. 57, 1187 (1924).

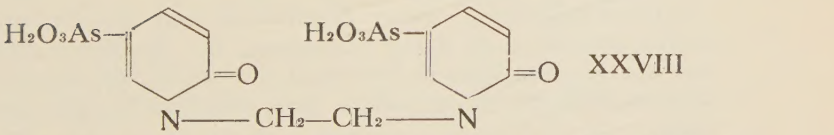


die Nitroverbindung mit Zinnchlorür und Salzsäure zu 3-Amino-4-pyridon-chlorhydrat reduziert, dieses in üblicher Weise diazotiert und mit Natriumarsenit umgesetzt.

Von den dem Typus XII entsprechenden Derivaten von I sind bereits die N-Methyl-, Aethyl-, -n-Propyl- und n-Butyl-2-pyridon-5-arsinsäuren[15]) (XV, XVI, XVII und XVIII) ferner die 2-Pyridon-N-essigsäure-5-arsinsäure[16]) (XIX) beschrieben. Es wurden von mir als neue Derivate der 2-Pyridon-5-arsinsäure die in Tabelle 1 verzeichneten Verbindungen XX bis XXVI dargestellt, die folgende Gruppen am Pyridinstickstoff tragen: Isobutyl-, Isoamyl-, Allyl-, Benzyl-, Acetamid-, Acetanilid-, Acetarsanilsäure. Durch Umsetzung der 2-Pyridon-5-arsinsäure mit Methylenjodid einerseits, Aethylenchlorid andererseits wurden ferner die beiden Verbindungen XXVII und XXVIII erhalten, in denen



XXVII



XXVIII

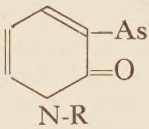
zwei Arsinsäurereste durch eine Kohlenstoffbrücke verbunden sind, die an den Stickstoffatomen der beiden Pyridinkerne haftet. Hingegen gelang die

[15]) Binz, Räth u. Maier-Bode, aaO.
[16]) Dissertation A. Wegener, Berlin 1930, S. 18.

Umsetzung von 2-Pyridon-5-arsinsäure weder mit Bromoform noch mit Jodoform. Eine Substanz vom Typus XXIX, worin x 2-Pyridon-5-arsinsäure bedeutet, konnte also nicht erhalten werden, sondern es ergaben sich bei der Aufarbeitung der Reaktionslösungen entweder unveränderte 2-Pyridon-5-arsinsäure oder deren Zersetzungsprodukte.

XXIX.

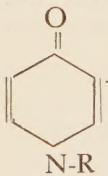
Von der 2-Pyridon-3-arsinsäure ausgehend wurden die Verbindungen XXX bis XXXIII hergestellt, die am



$R = -CH_2-(CH_2)_2-CH_3$ XXX
$R = -CH_2-CH=CH_2$ XXXI
$R = -CH_2-C_6H_5$ XXXII
$R = -CH_2-CONH_2$ XXXIII

Stickstoff als Substituenten n-Butyl-, Allyl-, Benzyl- und Acetamid- tragen.

Als Derivate der 4-Pyridon-3-arsinsäure wurden die Verbindungen XXXIV bis XXXVII dargestellt, die am



$R = -CH_3$ XXXIV
$R = -CH_2-(CH_2)_2-CH_3$ XXXV
$R = -CH_2-C_6H_5$ XXXVI
$R = -CH_2-CONH_2$ XXXVII

Stickstoff die Radikale Methyl-, n-Butyl-, Benzyl-, Acetamid- enthalten.

Die Darstellung dieser N-substituierten Pyridon-arsinsäuren erfolgte stets durch Umsetzung der Pyridon-arsinsäuren, als Dikaliumsalze in Methylalkohol gelöst, mit äquimolekularen Mengen Halogenalkyl bzw. Halogen-essigsäurederivaten.

Die Reaktionen verliefen bei 5- bis 6 stündigem Erhitzen unter Rückflußkühlung auf dem Wasserbad durchweg mit guter Ausbeute. Nur bei der Darstellung der Substanzen XXVII und XXVIII wurde im Einschlußrohr bei 100° gearbeitet. Die Verbindungen kristallisieren alle in gut ausgebilde-

ten, farblosen Nadeln; Einzelheiten über ihre Löslichkeiten sind im experimentellen Teil angegeben.

Die chemotherapeutische Untersuchung der N-substituierten Pyridon-arsinsäuren führte zu dem in den Tabellen 2, 3 und 4 niedergelegten Ergebnissen[17]). In den Tabellen sind für die in Wasser als Mono- bzw. Dinatriumsalze gelösten Derivate der 2-Pyridon-5-arsinsäure, der 2-Pyridon-3-arsinsäure und der 4-Pyridon-3-arsinsäure, die bei subcutaner Application an Mäusen ermittelten tödlichen, verträglichen und heilenden Dosen in mg pro g Maus angegeben. Die dosis curativa wurde an mit Trypanosomen (Nagana Brucei, Stamm Prowazek) infizierten Mäusen festgestellt. Als chemotherapeutischer Index wurde der Quotient aus der dosis curativa und der dosis tolerata errechnet. Die Striche in der Rubrik der Heilwerte besagen, daß die Substanz bei Application der dosis tolerata noch keine Heilwirkung besitzt.

Die betreffenden Präparate haben natürlich auch keinen Index. Die hinter den Substanzbezeichnungen angebrachten Buchstaben M bzw. D bedeuten, daß die Arsinsäuren, entweder als Mono- oder als Dinatriumsalze gelöst, untersucht wurden.

Tabelle II.

Derivate der 2-Pyridon-5-arsinsäure.

R	mg/g Maus dos.tox.	dos.tol.	dos.cur.	Index
— H[18])	7,14	6,25	1	1/6,25
— CH_3[18])	5	4,17	0,71	1/5,87
— CH_2 — CH_3[18])	4	3	1	1/3
— CH_2 — CH_2 — CH_3[18])	2,5	2	1,5	1/1,33
— CH_2 — CH_2 — CH_2 — CH_3[18]) D	1	0,8	—	—
— CH_2 — CH — $(CH_3)_2$ M	1,67	1	—	—
— CH_2 — CH_2 — CH — $(CH_3)_2$ M	0,71	0,5	—	—
— CH_2 — CH = CH_2 M	4,17	3,33	1,67	1/2
— CH_2 — C_6H_5 M	2	1	—	—
— CH_2 — COOH[18]) D	7,14	5	—	—
— CH_2 — $CONH_2$ M	8,33	7,14	—	—
— CH_2 — CO — NH — C_6H_5 M	1	0,71	—	—
— CH_2 — CO — NH — C_6H_4 — AsO_3H_2 M	6,25	5	—	—
— CH_2 M	7,14	6,25	2,5	1/2,5
— CH_2 — CH_2 M	5	4,17	—	—

[17]) Die chemotherapeutischen Untersuchungen wurden auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. A. Binz durch Frl. G. Wilke ausgeführt.

[18]) Binz, Räth u. Wilke, Biochem. Ztschr. 223, 176 (1930).

Tabelle III.

Derivate der 2-Pyridon-3-arsinsäure.

R	mg/g Maus dos.tox.	dos.tol	dos.cur.	Index
—H M	0,5	0,33	—	—
$-CH_3$ D	4,17	3,33	0,71	1/4,72
$-CH_2-(CH_2)_2-CH_3$ M	0,33	0,1	—	—
$-CH_2-CH=CH_2$ M	1,67	1	—	—
$-CH_2-C_6H_5$ M	0,33	0,25	—	—
$-CH_2-CONH_2$ M	8,33	7,14	—	—

Tabelle IV.

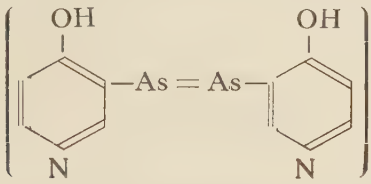
Derivate der 4-Pyridon-3-arsinsäure.

R	mg/g Maus dos.tox.	dos.tol.	dos.cur.	Index
—H M	6,25	5	—	—
$-CH_3$ M	3,33	2,5	—	—
$-CH_2-(CH_2)_2-CH_3$ M	2,5	1,67	—	—
$-CH_2-C_6H_5$ M	4,17	3,57	—	—
$-CH_2-CONH_2$ M	10	8,33	—	—

Die Ergebnisse der chemotherapeutischen Untersuchungen zeigen folgende Regelmäßigkeiten: Beim Ersatz des Wasserstoffs am Stickstoff der Pyridonarsinsäuren durch Alkylreste oder substituierte Essigsäurereste entstehen meistens Verbindungen von größerer Giftigkeit und geringerer Heilwirkung, im Vergleich mit den nicht substituierten Pyridonarsinsäuren[19]). Im allgemeinen scheinen sich die Substanzen mit zunehmender Masse der eingeführten Substituenten in therapeutischer Hinsicht zu verschlechtern. Eine gewisse Ausnahme bilden das N-Essigsäurederivat der 2-Pyridon-5-arsinsäure und die N-Acetamidderivate der Pyridonarsinsäuren, da deren Verträglichkeiten höher oder ebenso hoch sind als die der nicht substituierten Arsinsäuren. Aber auch diese Verbindungen sind ohne Heilwirkung. Eine Ausnahme bildet ferner die N-Methyl-2-pyridon-3-arsinsäure, die ca. zehnmal so verträglich ist, wie die 2-Pyridon-3-arsinsäure und im Gegensatz zu dieser eine deutliche Heilwirkung entfaltet. Von den untersuchten nicht substituierten Pyridonarsinsäuren ist nur die 2-Pyridon-5-arsinsäure therapeutisch wirksam.

[19]) Vergl. Binz, Räth u. Wilke aaO.

Im Zusammenhang mit der chemotherapeutischen Prüfung der N-substituierten Pyridonarsinsäuren war es von Interesse, die noch unbekannte Arsenoverbindung der 4-Pyridon-3-arsinsäure (XIV) darzustellen. Durch Reduktion der Arsinsäure in wässeriger Lösung mit unterphosphoriger Säure und Alkalisieren wurde die gelbe, amorphe Base erhalten, die durch Lösen in Salzsäure und Ausfällen mit salzsaurem Methanol in das kristalline 3,3'-Arseno-4,4'-pyridon-dichlorhydrat (XXXVIII) übergeführt



XXXVIII

wurde. Da sich die wässerige Lösung des Dichlorhydrates unter Abscheidung der Base durch Hydrolyse in kurzer Zeit trübt, und die Base auch in der berechneten Menge verdünnter Natronlauge nicht löslich ist, mußte auf eine chemotherapeutische Prüfung dieser Substanz verzichtet werden. Auch die aus den N-substituierten Arsinsäuren dargestellten Arsenoverbindungen konnten chemotherapeutisch nicht untersucht werden, da sie mit Ausnahme der aus XVII und XVIII hergestellten, die sich in Wasser lösen[20]), sowohl in Wasser als auch in verdünnten Säuren und Laugen unlöslich sind. Es wurde aber bei der Darstellung dieser Arsenoverbindungen in zwei Fällen die bemerkenswerte Feststellung gemacht, daß bei Reduktion der zugehörigen Arsinsäuren unter geeigneten Umständen statt der amorphen Arsenoverbindungen, wie man sie meistens zu erhalten pflegt, kristalline Arsenoverbindungen entstehen. Diese Erscheinung ist deshalb von Interesse, weil erstens bisher noch keine Fälle bekannt sind, in denen Arsenoverbindungen der Pyridinreihe sowohl in amorpher als auch in kristalliner Form auftreten, und weil zweitens die Darstellung kristalliner, therapeutisch wirksamer Arsenoverbindungen seit langem erstrebt wird, da sich solche Präparate im Gegensatz zu amorphen Verbindungen in höhe-

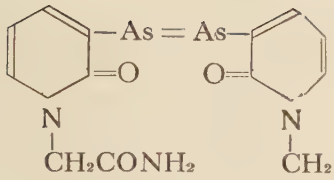
[20]) Binz, Räth u. Maier-Bode, A. 478, 22 (1930).

rem Reinheitsgrad darstellen lassen. Es erschien deshalb als ein Fortschritt, als es A. Albert[21]) gelang, kristallisierte Arsenoverbindungen dadurch herzustellen, daß solche aromatischen Arsenoverbindungen, die in den Seitenketten Ketogruppen tragen, mit Hydrazinen umgesetzt wurden. — Die Reduktion der N-Butyl-2-pyridon-5-arsinsäure (XVIII) in warmer, wässeriger Lösung mit unterphosphoriger Säure führte zu einem gelben, amorphen in Wasser unlöslichem Pulver vom Schmelzp. 204°. Wird die Reduktion dagegen in alkoholischer Lösung mit unterphosphoriger Säure in der Hitze vorgenommen, so erhält man durch Zusatz von alkoholischer Salzsäure und Aether zur abgekühlten Reaktionslösung eine deutlich kristalline, fast farblose Fällung (Blättchen, deren Schmelzp. bei 250°—251° liegt). Die gleiche Substanz scheidet sich aus der heißen alkoholischen Lösung der amorphen Arsenoverbindung beim Abkühlen ab.

Es erhob sich nun die Frage nach der Konstitution dieser kristallinen Verbindung. Es wurde zunächst untersucht, ob sich auch aus anderen N-substituierten Pyridonarsinsäuren durch Behandlung mit unterphosphoriger Säure in wässeriger oder alkoholischer Lösung kristalline Reduktionsprodukte darstellen ließen. Dabei wurde aus keinen weiteren der im experimentellen Teil beschriebenen Derivaten der 2-Pyridon-5-arsinsäure, auch nicht aus der mit XVIII isomeren N-iso-Butyl-2-pyridon-5-arsinsäure (XX) ein derartiges kristallines Reduktionsprodukt erhalten, sondern es entstanden sowohl bei Reduktion in wässeriger als auch in alkoholischer Lösung mit unterphosphoriger Säure stets gelbe, amorphe Arsenoverbindungen. Desgleichen konnten aus den dargestellten Derivaten der 4-Pyridon-3-arsinsäure nur amorphe Arsenoverbindungen erhalten werden. Ebenso führte die Reduktion der substituierten 2-Pyridon-3-arsinsäuren, mit Ausnahme von einem Fall, zu amorphen Arsenoverbindungen. Nur bei der Behandlung der N-Acetamid-2-pyridon-3-arsinsäure (XXXIII) in warmer wässeriger Lösung mit unterphosphoriger Säure entstand ein kristallines Reduktionsprodukt (farblose Nädelchen), während das Entstehen der amorphen Arsenoverbindung nicht beobachtet wurde (XXXIX).

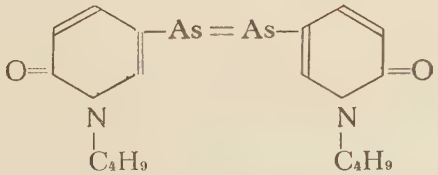
---

[21]) E. P. 259245 vom 4. X. 1926; C. 1928, I, 2306.



XXXIX

Es ließen sich also keine Gesetzmäßigkeiten zwischen der Art des N-Substituenten am Stickstoff der Pyridonarsinsäuren und dem Auftreten eines kristallinen Reduktionsproduktes bei der Behandlung mit unterphosphoriger Säure aufstellen. Um ein sicheres Anzeichen für die kristalline Struktur der beiden Substanzen zu erhalten, wurden sie in der Debye-Scherrer-Kamera auf ihr Röntgendiagramm [22]) untersucht. Die als kristallin angesprochenen Reduktionsprodukte der N-Butyl-2-pyridon-5-arsinsäure (XVIII) und der N-Acetamid-2-pyridon-3-arsinsäure (XXXIII) ergaben als Röntgendiagramm deutliche Kreise, aus denen man auf das Vorhandensein wohlausgeprägter Kristalle schließen muß. Aber auch ein mit der gelben, „amorphen", aus N-Butyl-2-pyridon-5-arsinsäure erhaltenen Arsenoverbindung XL aufgenommenes Debye-



XL

Scherrer-Diagramm deutete auf Kristallstruktur. Die Kristalle dieser Verbindung sind aber wesentlich kleiner als die der „kristallinen" Form und daher mikroskopisch nicht zu erkennen.

Daß es sich bei den beiden kristallinen Substanzen um Verbindungen mit dreiwertigem Arsen handelt, und daß sie als Arsenoverbindungen bzw. deren Polymerisationsprodukte

[22]) Die Röntgenaufnahmen wurden im Mineralogischen Institut der Technischen Hochschule, Berlin, unter Leitung von Herrn Professor Dr. Herrmann ausgeführt, dem ich hierfür zu Dank verpflichtet bin.

anzusprechen sind, wurde im Fall des kristallinen Reduktionsproduktes der N-Butyl-2-pyridon-5-arsinsäure durch Titration mit n/10 Jodlösung entschieden. Die in wässeriger Aufschlämmung durch die Substanz verbrauchte Jodmenge stimmte in den beiden angestellten Versuchen gut mit dem für N,N'-Di-n-butyl-5,5'-arseno-2,2'-pyridon (XL) berechneten Jodverbrauch überein (Zahlen siehe im experimentellen Teil).

Wenn es sich bei den kristallinen Substanzen um Arsenoverbindungen handelt, so lag die Vermutung nahe, daß die physikalischen Unterschiede der amorphen und kristallinen Arsenoverbindungen vielleicht in einer Molekularkomplexität zu suchen sei, daß solche Arsenoverbindungen also vielleicht in monomerer und polymerer Form auftreten und deshalb verschiedene physikalische Eigenschaften besitzen könnten. Solche Fälle sind bekannt. So entsteht z. B. Arsenomethyl einerseits als gelbes schweres Oel von der wahrscheinlichen Formel XLI[23]), bei der Reduktion der Methylarsinsäure mit unterphosphoriger

$$CH_3 - As = As - CH_3 \qquad XLI$$

Säure in warmer wässeriger Lösung, andererseits erhält man durch Einwirkung von Methylarsinoxyd auf Methylarsin einen festen ziegelroten Körper, für welchen die Formel XLII angenommen wurde[24]).

$$\begin{array}{l} H_3C - As - As - CH_3 \\ \qquad\quad | \qquad\ | \\ H_3C - As - As - CH_3 \end{array} \qquad XLII$$

Demgegenüber wurde allerdings von anderer Seite[25]) durch ebullioskopische Molekulargewichtsbestimmungen in Benzol für das gelbe, ölige und für das rote, feste Arsenomethyl das gleiche Molekulargewicht 476 (berechnet für die monomolekulare Form M = 180) gefunden. Jedoch erscheint es fraglich, ob man aus dieser gleichen Molekülgröße der beiden Verbindungen in siedendem Benzol auf einen gleichen Molekularzustand bei gewöhnlicher Temperatur schließen darf. Man kann ebensogut annehmen, daß eine Polymerisation der Arsenoverbindungen erst während des Erhitzens in benzolischer Lösung stattfindet.

[23]) V. Auger, C. 1904, II, 415; vgl. A. Bertheim, Handbuch der organischen Arsenoverbindungen, Stuttgart 1913, S. 16.
[24]) W. Dehn, C. 1908, II, 851.
[25]) Ch. Palmer u. A. Scott, C. 1928, I, 1852.

Daß die Molekulargrößen von Arsenoverbindungen bei höheren Temperaturen in verschiedenen Lösungsmitteln unterschiedlich sein können, zeigen die mit Arsenobenzol von Palmer und Scott[26]) durchgeführten Molekulargewichtsbestimmungen. In siedendem Schwefelkohlenstoff und Benzol wurden Mittelwerte von 334 und 402 erhalten, wogegen die kryoskopische Methode in Naphtalin einen Mittelwert von M = 642 ergab (berechnet für monomolekulares Arsenobenzol M = 310). Dies deutet darauf hin, daß das Arsenobenzol in nicht assoziierenden Lösungsmitteln, z. B. Schwefelkohlenstoff, in monomolekularer Form vorliegt, während in anderen Lösungsmitteln, z. B. Naphtalin Arsenobenzol in assoziiertem, dimerem Zustand gelöst erscheint. In Benzol scheint nur eine teilweise Assoziation des Arsenobenzols stattzufinden. Michaelis und Schäfer[27]) fanden als Molekulargewicht des Arsenobenzols in siedendem Benzol dagegen M = 304.

Es wurde nun von mir eine Molekulargewichtsbestimmung am Arsenobenzol nach der von Rast[28]) angegebenen kryoskopischen Methode in Campher ausgeführt. Die gefundene Schmelzpunkterniedrigung des Camphers (siehe experimenteller Teil) ergab ein Molekulargewicht des Arsenobenzols von M = 620. Demnach schien Arsenobenzol im Campher, wie im Naphtalin, in dimerer Form vorzuliegen.

Die Löslichkeit der gelben, amorphen und der kristallinen aus N-n-Butyl-2-pyridon-5-arsinsäure erhaltenen Arsenoverbindungen in Campher erlaubte die Untersuchung der Molekulargröße beider Verbindungen in schmelzendem Campher nach der Methode von Rast. Dabei ergab sich die merkwürdige Feststellung, daß das aus den Schmelzpunktsdepressionen des Camphers errechneten Molekulargewicht der gelben, amorphen Arsenoverbindung M = 460, das der kristallinen Verbindung hingegen 909 beträgt (berechnet für die monomolekulare Arsenoverbindung M = 450). Daraus kann man folgern, daß Campher nur auf die kristalline Arsenoverbindung eine assoziierende Wirkung ausübt, ähnlich wie Naphtalin auf Arsenobenzol, nicht aber auf die amorphe Arsenoverbindung. Die physikalischen Unterschiede der

[26]) C. 1928, I, 1852.
[27]) B. 46, 1742 (1913).
[28]) B. 55, 1053 (1922).

beiden Arsenoverbindungen können aber auch darauf zurückzuführen sein, daß in der amorphen Substanz die monomolekulare, in der kristallinen dagegen die dimolekulare Form der Arsenoverbindung vorliegt. Sollte dies der Fall sein, so könnte man der kristallinen Verbindung eine ähnliche Formel geben, wie sie Dehn[29]) für sein polymeres Arsenomethyl annimmt (siehe oben). Mit der aus N-Acetamid-2-pyridon-3-arsinsäure erhaltenen kristallinen Arsenoverbindung konnten Molekulargewichtsbestimmungen nach Rast nicht vorgenommen werden, da diese Substanz in Campher unlöslich ist.

Zusammenfassung.

Die vorliegende Arbeit führte zu folgenden Ergebnissen:

1) Es wurden die 2-Pyridon-5-arsinsäure und die 2-Pyridon-3-arsinsäure einem chemotherapeutischen Vergleich unter sich und mit der bisher noch unbekannten 4-Pyridon-3-arsinsäure unterzogen. Diese wurde aus 3-Amino-4-pyridon-chlorhydrat auf dem Diazoweg erhalten.

2) Bezüglich ihrer chemotherapeutischen Wirksamkeit nimmt die 2-Pyridon-5-arsinsäure unter den 3 isomeren Verbindungen eine Sonderstellung ein. Es zeigte sich nämlich, daß weder die 2-Pyridon-3-arsinsäure noch die 4-Pyridon-3-arsinsäure bei der Trypanosomeninfektion der Maus eine heilende Wirkung entfaltet, während die 2-Pyridon-5-arsinsäure bei Trypanosomeninfektionen Heilung bewirkt.

3) Die bereits von Binz, Räth und Wilke an einigen N-Alkylderivaten der 2-Pyridon-5-arsinsäure gemachte Beobachtung, daß die chemotherapeutische Wirkung solcher Arsinsäuren wesentlich geringer ist als die der nicht substituierten 2-Pyridon-5-arsinsäure, wurde an einer Reihe weiterer N-Substitutionsprodukte dieser Arsinsäure bestätigt. Die meisten dieser Verbindungen zeigen im Gegensatz zur sehr wirksamen 2-Pyridon-5-arsinsäure keine heilende Wirkung bei mit Trypanosomen infizierten Mäusen, einige im Vergleich zur 2-Pyridon-5-

[29]) aaO.

arsinsäure nur eine geringe Heilwirkung. Auch die N-Substitutionsprodukte der beiden isomeren Arsinsäuren 2-Pyridon-3-arsinsäure und 4-Pyridon-3-arsinsäure waren mit Ausnahme der N-Methyl-2-pyridon-3-arsinsäure ohne heilende Kraft. Die Verträglichkeit der N-substituierten Pyridonarsinsäuren liegt in fast allen Fällen unter der der nicht substituierten Pyridonarsinsäuren. Nur bei einigen Präparaten war eine Erhöhung der Verträglichkeit gegenüber der zugehörigen nicht substituierten Pyridonarsinsäure festzustellen.

4) Während die bisher bekannten Arsenoverbindungen der Pyridinreihe amorphe Pulver darstellen, und auch in der aromatischen Reihe kristalline Arsenoverbindungen sehr selten sind, konnte in zwei Fällen durch Reduktion N-substituierter Pyridonarsinsäuren kristalline Arsenoverbindungen erhalten werden, von denen eine (N,N'-Di-n-butyl-5,5'-arseno-2,2'-pyridon) durch Jodtitration und Molekulargewichtsbestimmungen näher charakterisiert wurde.

Experimenteller Teil.

I. Derivate der 2-Pyridon-5-arsinsäure.

N-n-Butyl-2-pyridon-5-arsinsäure (XVIII).

Darstellung siehe Dissertation Hohenstein S. 26, Schmelzpunkt 154—155° (nach Hohenstein 146—147°).

N,N'-Di-n-butyl-5,5'-arseno-2,2'-pyridon (XL).

1) Durch Reduktion der N-n-Butyl-2-pyridon-5-arsinsäure in wässeriger Lösung mit unterphosphoriger Säure erhält man die Arsenoverbindung als kanariengelbe, amorphe Fällung. Sie ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in heißen Alkoholen. Schmelzp. 209° (Hohenstein, S. 22, beschreibt die Substanz als dunkelbraunes Pulver vom Schmelzp. 190°).

2) Reduktion in alkoholischer Lösung: Zu der siedenden Lösung von 5 g N-n-Butyl-2-pyridon-5-arsinsäure in 100 ccm 50-proz. Methanol gibt man 6 g 50-proz. unterphosphorige Säure und etwas Jodwasserstoff. Nach dem Abkühlen werden 15 ccm 40-proz. methanolische Salzsäure und 5 ccm Aether unter Rühren zugegeben, worauf sich das Reduktionsprodukt als schwach gelbliche, kristalline, aus dünnen rhom-

benförmigen Blättchen bestehende Fällung abscheidet. Nach dem Umkristallisieren aus Aethanol Schmelzp. 250—251°. Unlöslich in Wasser; schwer löslich in kalten, leicht löslich in heißen Alkoholen.

Die gleiche kristalline Substanz scheidet sich aus der heißen alkoholischen Lösung der amorphen Arsenoverbindung beim Abkühlen aus.

0,2923 g Subst.: 0,1948 g $Mg_2\ As_2\ O_7$
0,1443 g Subst.: 0,2487 g CO_2
0,0728 g H_2O
$C_{18}\ H_{24}\ O_2\ N_2\ As_2$
Ber.: As 33,31 C 47,99 H 5,37
Gef.: As 32,17 C 47,00 H 5,65

Daraus ergibt sich, daß die Substanz 96,58% reine Arsenoverbindung enthält.

Titration mit n/10 Jodlösung

a) 0,1387 g Subst. = 0,1340 g reine Arsenoverbindung (siehe die Analyse) in Wasser aufgeschlämmt, verbraucht 22,8 ccm n/10 Jodlösung. Berechnet für N,N'-Di-n-butyl-5,5'-arseno-2,2'-pyridon = 23,81 ccm.

b) 0,0738 g Subst. = 0,0713 g reine Arsenoverbindung verbraucht 12,10 ccm n/10 Jodlösung. Berechnet 12,67 ccm.

Molekulargewichtsbestimmungen von N,N'-Di-n-butyl-5,5'-arseno-2,2'-pyridon und seinem kristallinen Umwandlungsprodukt.

Die Molekulargewichtsbestimmungen wurden nach der Camphermethode von Rast[1]) durchgeführt. Nach Rast beträgt die molekulare Schmelzpunktsdepression des Camphers 40°; d. h. es ist für die Lösung von 450 g Arsenoverbindung in 1000 g Campher eine Schmelzpunktsdepression von 40° zu erwarten.

Zu den Bestimmungen (s. Tab. V) wurden in je 0,5 g Campher 0,0450 g und 0,0675 g der gelben amorphen Arsenoverbindung bzw. ihres kristallinen Umwandlungsproduktes gelöst, also Lösungen von 1/5 und 3/10 Mol pro 1000 g Campher verwendet. Die berechneten Schmelzpunktdepressionen Δ t betragen also 8° und 12°, wenn für die Arsenoverbindung das Molekulargewicht 450 zutrifft.

[1]) B. 55. 1053 (1922).

Tabelle V.

	gelbe, amorphe Arsenoverbindung			kristalline Verbindung		
In 0,5 g Campher sind gelöst	Schmelzp. gef.	△t gef.	△t ber.	Schmelzp. gef.	△t gef.	△t ber.
0 g Subst.	178°	—	—	178°	—	—
a) 0,0450 g Subst.	170°	8°	8°	174°	4°	8°
b) 0,0675 g Subst.	166,5°	11,5°	12°	173°	5°	12°
Berechnetes Molekular-Gew.	450			450		
Gefundenes Molekular-Gew. Mittel aus a) und b) [2]	460			909		

Die Molekulargewichtsbestimmungen führen also zu dem Ergebnis, daß die gelbe, amorphe Arsenoverbindung beim Schmelzpunkt des Camphers als monomolekulare Verbindung (M = 450), ihr kristallines Umwandlungsprodukt aber als dimere Verbindung (M = 900) vorliegt.

Molekulargewichtsbestimmung von Arsenobenzol.

Darstellung des Arsenobenzols. 2 g Phenylarsinsäure werden in 25 ccm 96-proz. Aethanol gelöst und mit 0,5 ccm 50-proz. unterphosphoriger Säure zwei Stunden am Rückflußkühler gekocht. Das ausgeschiedene Arsenobenzol wurde dreimal mit Aethanol und Aether gewaschen und im Vakuumexsikator über Schwefelsäure getrocknet. Man erhält farblose Nädelchen, die bei 206—207° schmelzen.

---

[2]) Das Molekulargewicht berechnet sich aus dem gefundenen △t nach der Formel:

$$M = \frac{40 \times 1000 \times \text{g Subst.}}{\triangle t \times \text{g Campher}}$$

Tabelle VI.

In 0,5 g Campher sind gelöst	Schmelzp. gef.	△ t gef.	△ t ber.
0 g Subst.	178—179°	—	—
a) 0,0310 g Subst.	174—175°	4°	8°
b) 0,0620 g Subst.	170—171°	8°	16°
c) 0,1240 g Subst.	162—163°	16°	32°

Berechnetes Molekular-Gew.	310
Gefundenes Molekular-Gew.	620

Hiernach ist das Arsenobenzol, das nach dem obigen Verfahren dargestellt ist, beim Schmelzpunkt des Camphers als bimolekular anzusprechen.

N-n-Isobutyl-2-pyridon-5-arsinsäure (XX).

Eine Lösung von 22 g 2-Pyridon-5-arsinsäure und 16,8 g Aetzkali in 100 ccm heißem absol. Methanol wird mit 27,6 g n-Isobutyljodid sechs Stunden unter Rückfluß gekocht. Man filtriert vom ausgeschiedenen Kaliumjodid, wäscht einmal mit absol. Methanol nach und dampft das Filtrat zur Trockene. Der Rückstand wird in 100 ccm absol. Methanol gelöst, mit 20 g trockenem, frischbereitetem Silberchlorid und darauf so lange mit 40-proz. methanolischer Salzsäure unter Schütteln versetzt, bis keine Braunfärbung mehr auftritt[3]). Man filtriert vom Silberjodid und Kaliumchlorid ab, dampft das Filtrat zur Trockene und nimmt in 300 ccm heißem Wasser auf. Den aus Silberjodid und Kaliumchlorid bestehenden Rückstand digeriert man auf dem Wasserbad mit 200 ccm Wasser. Die vereinigten Filtrate werden mit Tierkohle entfärbt und im Vakuum bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt. Man erhält 11 g Arsinsäure, die mit Aceton und Aether gewaschen werden. Aus dem Filtrat bekommt man durch Reduktion mit unterphosphoriger Säure und Oxydation der ausfallenden Arsenoverbindung mit 10-proz. Wasserstoffsuperoxyd noch 5 g Arsinsäure. Man kristallisiert aus wenig heißem Wasser um.

Ausbeute: 16 g d. i. 58% d. Theorie.

Die Arsinsäure beginnt bei 210° zu sintern und hat einen

[3]) Willstätter, B. 40, 3872 (1907).

Schmelzpunkt von 213°. Sie ist in kaltem Wasser mäßig, in heißem Wasser sehr leicht löslich. In kaltem Methanol und Aethanol fast unlöslich, in heißen Alkoholen löslich.

0,2185 g Subst.: 0,1238 g $Mg_2\ As_2\ O_7$
0,3522 g Subst.: 12,9 ccm n/10 $H_2\ SO_4$ (Kjeldahl)
$C_9\ H_{14}\ O_4N\ As.$
Ber.: As 27,25 N 5,09
Gef.: As 27,35 N 5,13

N-n-Isoamyl-2-pyridon-5-arsinsäure (XXI).

22 g 2-Pyridon-5-arsinsäure und 16,8 g Aetzkali in 100 ccm heißem absol. Methanol gelöst, werden mit 29,7 g n-Isoamyljodid 6 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Man filtriert vom ausgeschiedenen Jodkali ab, wäscht mit wenig absol. Methanol, dampft das Filtrat zur Trockene und entfernt das noch vorhandene Jodkali mit Silberchlorid wie im vorigen Beispiel beschrieben wurde. Der nach dem Verdampfen erhaltene Rückstand wird mit 100 ccm heißem Wasser behandelt. Die Arsinsäure scheidet sich zunächst als Oel ab, wird aber beim Reiben fest. Man kristallisiert aus wenig heißem Wasser unter Zusatz von Tierkohle um.

Ausbeute: 16 g d. i. 55,4% d. Theorie.

Sinterung tritt bei 144—145°, klare Schmelze bei 154—155° ein. Löslich in kaltem, sehr leicht in heißem Wasser. In kaltem Methanol und Aethanol etwas löslich, in heißem sehr leicht.

0,2214 g Subst.: 0,1194 g $Mg_2\ As_2\ O_7$
0,3007 g Subst.: 10,05 ccm n/10 $H_2\ SO_4$ (Kjeldahl)
$C_{10}\ H_{16}\ O_4\ N\ As.$
Ber.: As 25,89 N 4,85
Gef.: As 26,03 N 4,68

N-Allyl-2-pyridon-5-arsinsäure (XXII).

25 g 2-Pyridon-5-arsinsäure und 19,1 g Aetzkali, in 100 ccm heißem absol. Methanol gelöst, werden mit 20,5 g Allylbromid fünf Stunden am Rückflußkühler gekocht. Man filtriert vom ausgeschiedenen Bromkali, wäscht mit wenig absol. Methanol, dampft zur Trockene und nimmt den Rückstand mit absol. Methanol auf. Dann wird mit 20 g 40-proz. methanolischer Salzsäure versetzt, vom ausgeschiedenen Kaliumchlorid filtriert und mit wenig absol. Methanol gewaschen. Das Filtrat wird nach dem Entfärben mit Tierkohle bis zur sirupösen Kon-

sistenz eingedampft. Die Arsinsäure kristallisiert beim Reiben und wird aus wenig absol. Aethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 15 g d. i. 58% d. Theorie.

Zu Drusen vereinigte Kristallaggregate, die bei 151° sintern und bei 154—155° schmelzen. In kaltem Wasser sehr leicht löslich, in kaltem Methanol und Aethanol mäßig, in der Wärme sehr leicht löslich.

0,1583 g Subst.: 0,2157 g CO_2
0,0560 g H_2O
0,2097 g Subst.: 0,1250 g $Mg_2As_2O_7$
$C_8H_{10}O_4NAs$.
Ber.: C 37,06 H 3,89 As 28,94
Gef.: C 37,16 H 3,96 As 28,78

N-Benzyl-2-pyridon-5-arsinsäure (XXIII).

22 g 2-Pyridon-5-arsinsäure und 22,4 g Aetzkali, in 100 ccm heißem, absol. Methanol gelöst, werden mit 25,2 g Benzylchlorid sechs Stunden am Rückflußkühler gekocht. Man filtriert vom ausgeschiedenen Kaliumchlorid, wäscht mit Methanol und dampft das Filtrat zur Trockene. Den Rückstand nimmt man mit Wasser auf und versetzt mit der berechneten Menge Salzsäure, worauf die Arsinsäure zunächst ölig ausfällt und beim Abkühlen zu einer kristallinen Masse erstarrt. Man kristallisiert aus viel heißem Wasser um.

Ausbeute: 18 g d. i. 60% d. Theorie.

Farblose Nadeln vom Schmelzp. 227,5° die ziemlich schwer löslich in heißem, sehr schwer löslich in kaltem Wasser, leicht löslich in heißem Methanol und Aethanol sind.

0,2388 g Subst.: 0,4077 g CO_2
0,0792 g H_2O
0,2072 g Subst.: 0,1045 g $Mg_2As_2O_7$
0,3506 g Subst.: 11,4 ccm n/10 H_2SO_4 (Kjeldahl)
$C_{12}H_{12}O_4NAs$
Ber.: C 46,59 H 3,91 As 24,25 N 4,53
Gef.: C 46,56 H 3,71 As 24,35 N 4,55

N-Acetamid-2-pyridon-5-arsinsäure (XXIV).

Eine Lösung von 22 g 2-Pyridon-5-arsinsäure mit 16,8 g Aetzkali in 100 ccm heißem absol. Methanol wird mit einer Lösung von 19 g Chloracetamid in 50 ccm absol. Methanol sechs Stunden auf dem Wasserbade unter Rückflußkühlung gekocht. Man filtriert vom Ausgeschiedenen, wäscht mit wenig absol. Methanol, trocknet den Rückstand und löst in der

gerade ausreichenden Menge kaltem Wasser. Dann fügt man 13 ccm Salzsäure (D = 1,19) und läßt unter Kühlung bis zum nächsten Tage stehen, saugt von der auskristallisierten Arsinsäure ab, wäscht mit wenig kaltem Wasser, dann mit Aceton und Aether. Man erhält so 9,5 g rohe Arsinsäure. Aus dem Filtrat erhält man durch Reduktion mit unterphosphoriger Säure, etwas Salzsäure und Jodwasserstoff, in der Wärme, Abscheidung der Arsenoverbindung durch Abkühlen, und Oxydation derselben noch 5,5 g Arsinsäure. Man kristallisiert aus einem Gemisch von $^1/_3$ Methanol und $^2/_3$ Aethanol um und erhält zu Drusen vereinte Nadeln, die sich von 222° ab unter Gasentwicklung zersetzen, ohne zu schmelzen.

Ausbeute: 14 g d. i. 49% d. Theorie.

In kaltem Wasser ziemlich leicht, in warmem sehr leicht löslich. In Methanol löslich, in Aethanol etwas schwerer löslich. Beim Kochen mit Alkalien entwickelt sich Ammoniak.

4,711 mg Subst.: 0,410 ccm N (24°, 760 m/m)
0,2250 g Subst.: 0,1221 g $Mg_2\ As_2\ O_7$
$C_7\ H_9\ O_5\ N_2\ As.$
Ber.: N 9,79 As 26,21
Gef.: N 10,00 As 26,14

N-Acetanilid-2-pyridon-5-arsinsäure (XXV).

Eine Lösung von 16,8 g Aetzkali und 22 g 2-Pyridon-5-arsinsäure in 100 ccm absol. heißem Methanol wird mit einer Lösung von 17 g Chloracet-anilid in 70 ccm absol. Methanol sechs Stunden auf dem Wasserbade am Rückflußkühler gekocht. Man filtriert nach dem Erkalten vom ausgeschiedenen Kaliumchlorid, wäscht mit absol. Methanol und dampft das Filtrat zur Trockene. Den Rückstand nimmt man mit 250 ccm Wasser auf und versetzt die Lösung in der Kälte mit 25 ccm Salzsäure (D = 1,19), filtriert die auskristallisierte Arsinsäure ab und kristallisiert aus 2,5 Liter heißem Wasser unter Zusatz von Tierkohle um.

Ausbeute: 22 g d. i. 62,5% d. Theorie.

Die Arsinsäure kristallisiert in farblosen Nädelchen. In kaltem Wasser fast unlöslich, in heißem schwer löslich, ebenso in Methanol und Aethanol. Von 240° ab tritt Zersetzung unter Braunfärbung ein, ohne daß die Substanz schmilzt.

0,2264 g Subst.: 0,1010 g $Mg_2\ As_2\ O_7$
0,3512 g Subst.: 19,55 ccm n/10 $H_2\ SO_4$ (Kjeldahl)
$C_{13}\ H_{14}\ O_5\ N_2\ As$.
Ber.: As 21,29 N 7,96
Gef.: As 21,54 N 7,80

(2-Pyridon-5-arsinsäure-N)-Acet-arsanilsäure (XXVI).

Eine Lösung von 22 g 2-Pyridon-5-arsinsäure und 16,8 g Kaliumhydroxyd in 100 ccm heißem absol. Methanol wird mit einer Lösung von 29,4 g Chloracet-arsanilsäure und 11,2 g Kaliumhydroxyd in 100 ccm absol. Methanol sechs Stunden am Rückflußkühler gekocht. Man filtriert vom ausgeschiedenen Kaliumchlorid ab, wäscht mit Methanol, dampft das Filtrat zur Trockene, nimmt in 250 ccm Wasser auf und versetzt mit 18 ccm konzentrierter Salzsäure (D = 1,19). Man kristallisiert aus etwa einem Liter Wasser um und wäscht mit Aceton und Aether.

Ausbeute: 26 g d. i. 54,6% d. Theorie.

Die Arsinsäure bildet verfilzte Nädelchen und hat keinen Schmelzpunkt. Bei 262° tritt Zersetzung unter Verfärbung ein. Leicht löslich in heißem Wasser, schwer in kaltem Wasser, Methanol und Aethanol.

0,3518 g Subst.: 14,15 ccm n/10 $H_2\ SO_4$ (Kjeldahl)
0,1864 g Subst.: 0,1209 g $Mg_2\ As_2\ O_7$
$C_{13}\ H_{14}\ O_8\ N_2\ As_2$
Ber.: N 5,89 As 31,49
Gef.: N 5,63 As 31,31

Di-(2-pyridon-5-arsinsäure-N)-methylen (XXVII).

Eine Lösung von 22 g 2-Pyridon-5-arsinsäure und 16,8 g Kaliumhydroxyd in 100 ccm absol. heißem Methanol wird mit 13,4 g Methylenjodid im Einschlußrohr acht Stunden in der Wasserbadkanone erhitzt. Man filtriert das ausgeschiedene fast reine Tetrakaliumsalz der Arsinsäure ab, löst es in der eben erforderlichen Menge kaltem Wasser und fällt die Arsinsäure durch Zusatz von konzentrierter Salzsäure (D = 1,19) bis zur Kongoreaktion. Das Filtrat vom Kaliumsalz der Arsinsäure wird zur Trockene gedampft, in 200 ccm absol. Methanol gelöst, mit 40 g trockenem frischbereiteten Silberchlorid und soviel 40-proz. methanolischer Salzsäure versetzt, bis nach dem Schütteln bei erneuter Zugabe von alkoholischer Salzsäure

keine Braunfärbung mehr auftritt. Man filtriert vom Silberjodid und Kaliumchlorid ab, dampft zur Trockene, nimmt mit Wasser auf und vereinigt mit dem schwach salzsauren Filtrat von der auskristallisierten Arsinsäure. Den aus Silberjodid und Kaliumchlorid bestehenden Rückstand digeriert man mit 200 ccm heißem Wasser und filtriert vom Ungelösten. Die vereinigten Filtrate werden mit Tierkohle entfärbt und mit 15 ccm 50-proz. unterphosphoriger Säure, 25 ccm konzentrierter Salzsäure (D = 1,19) und etwas Jodkali zur Arsenoverbindung reduziert. Diese wird mit Wasser bis zum Verschwinden der Chlorionenreaktion gewaschen und mit 10-proz. Wasserstoffsuperoxyd zur Arsinsäure oxydiert. Man entfärbt, dampft im Vakuum zur beginnenden Kristallisation ein, saugt die auskristallisierte Arsinsäure ab, wäscht einmal mit Wasser und kristallisiert aus wenig Wasser um.

Ausbeute: 8,2 g d. i. 22,6% d. Theorie.

In kaltem Wasser mäßig, in warmem leicht, in Methanol und Aethanol schwer löslich. Bei 214—215° tritt Dunkelfärbung ein. Bei 230° wird die Arsinsäure unter Gasentwicklung flüssig.

0,2006 g Subst.: 0,1375 g $Mg_2\ As_2\ O_7$
3,447 mg Subst.: 3,720 mg CO_2
0,801 mg $H_2\ O$

$C_{11}\ H_{12}\ O_8\ N_2\ As_2$.

Ber.:	As 33,31	C 29,33	H 2,69
Gef.:	As 33,01	C 29,43	H 2,60

Di-(2-Pyridon-5-arsinsäure-N)-äthylen (XXVIII).

22 g 2-Pyridon-5-arsinsäure und 16,8 g Aetzkali, in 100 ccm absol. heißem Methanol gelöst, werden mit 10 g Aethylenchlorid im Einschlußrohr in der Wasserbadkanone 48 Stunden erhitzt. Man filtriert vom ausgeschiedenen Kaliumchlorid und Kaliumsalz der Arsinsäure, wäscht mit absol. Methanol, dampft das Filtrat zur Trockene, löst die vereinten Rückstände in 60 ccm heißem Wasser und fällt die Arsinsäure durch Zusatz von 15,2 ccm konzentrierter Salzsäure (D = 1,19). Man saugt ab, wäscht mit Wasser, löst mit 2,19 g Aetznatron in 250 ccm Wasser, entfärbt mit Tierkohle und säuert mit 6 ccm konzentrierter Salzsäure an. Die Arsinsäure kristallisiert beim Abkühlen langsam aus und wird aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 9 g d. i. 38,6% d. Theorie.

Farblose Nädelchen, die in kaltem Wasser schwer, in heißem löslich sind. In Methanol und Aethanol unlöslich. Die Substanz hat keinen Schmelzpunkt. Bei 279—280° tritt Zersetzung unter Gasentwicklung ein.

0,2112 g Subst.: 0,1405 g $Mg_2\ As_2O_7$
0,3112 g Subst.: 13 ccm n/10 H_2SO_4 (Kjeldahl)
$C_{12}\ H_{14}\ O_8\ N_2\ As_2$.
Ber.: As 32,31 N 6,17
Gef.: As 32,12 N 6,04

Versuche zur Umsetzung von 2-Pyridon-5-arsinsäure mit Jodoform und Bromoform.

a) 32,9 g 2-Pyridon-5-arsinsäure und 25,3 g Aetzkali, in 200 ccm heißem absol. Methanol gelöst, werden mit einer Lösung von 19,7 g Jodoform in 75 ccm heißem absol. Methanol im Einschlußrohr 24 Stunden auf 120° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde vom ausgeschiedenen Kaliumjodid abfiltriert und das Filtrat zur Trockene gedampft. Aus dem Rückstand konnte keine Arsinsäure mehr isoliert werden; dagegen wurden große Mengen von freiem Arsen und Arsensäure erhalten, was auf völlige Zersetzung der Arsinsäure hindeutet.

b) 22 g 2-Pyridon-5-arsinsäure und 16,8 g Aetzkali, in 100 cm heißem, absol. Methanol gelöst, wurden mit 12,6 g Bromoform sechs Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wurde vom ausgeschiedenen Salz abfiltriert, und das Filtrat zur Trockene gedampft. Zu dem in 100 ccm heißem Wasser gelösten Rückstand wurde bis zur stark kongosauren Reaktion konzentrierte Salzsäure (D = 1,19) gefügt, worauf eine Arsinsäure auskristallisierte, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser unter dem Mikroskop als unveränderte 2-Pyridon-5-arsinsäure erkannt wurde.

c) Die gleichen Mengen 2-Pyridon-5-arsinsäure, Aetzkali, Methanol und Bromoform wie bei b) wurden 48 Stunden im Einschlußrohr in der Wasserbadkanone erhitzt. Darauf wurde abfiltriert und der Rückstand in 35 ccm heißem Wasser gelöst und mit 14,7 ccm konzentrierter Salzsäure (D = 1,19) versetzt. Die ausgeschiedene Arsinsäure erwies sich unter dem Mikroskop als 2-Pyridon-5-arsinsäure.

II. Derivate der 2-Pyridon-3-arsinsäure.

N-n-Butyl-2-pyridon-3-arsinsäure (XXX).

11 g 2-Pyridon-3-arsinsäure[4]) und 8,4 g Kaliumhydroxyd, in 50 ccm heißem absol. Methanol gelöst, werden mit 13,8 g n-Butyljodid sechs Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten filtriert man vom ausgeschiedenen Kaliumjodid ab, wäscht mit absol. Methanol und dampft das Filtrat zur Trockene. Den Rückstand löst man in 75 ccm absol. Methanol,

[4]) Binz, Räth und Maier-Bode, A 487, 119 (1931).

behandelt in der früher beschriebenen Weise mit 12 g Silberchlorid und mit 40-proz. methanolischer Salzsäure, filtriert vom Silberjodid und Kaliumchlorid ab, wäscht mit absol. Methanol und dampft das Filtrat zur Trockene. Man behandelt mit 50 ccm heißem Wasser, wobei sich die Arsinsäure anfangs ölig, beim Reiben kristallin abscheidet. Nach dem Erkalten saugt man die Arsinsäure ab, wäscht mit wenig kaltem Wasser und kristallisiert aus wenig Wasser unter Zusatz von Tierkohle um.

Ausbeute: 7,5 g d. i. 54,6% d. Theorie.

Farblose, büschelförmig angeordnete Nadeln. Sinterung bei 183°, Schmelzp. 188—189°. In kaltem Wasser wenig, in heißem sehr leicht löslich. Leicht löslich in Alkoholen.

0,3198 g Subst.: 11,95 ccm n/10 H_2SO_4 (Kjeldahl)
0,2060 g Subst.: 0,1152 g $Mg_2As_2O_7$
$C_9H_{14}O_4NAs$
Ber.: N 5,09 As 27,25
Gef.: N 5,23 As 27,00

N-Allyl-2-pyridon-3-arsinsäure (XXXI).

10 g 2-Pyridon-3-arsinsäure und 7,7 g Aetzkali, in 50 ccm heißem absol. Methanol gelöst, werden mit 8,2 g Allylbromid fünf Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten filtriert man vom ausgeschiedenen Kaliumbromid, wäscht mit absol. Methanol und dampft das Filtrat zur Trockene. Den Rückstand löst man in 50 ccm absol. Methanol und fügt in der Kälte 6,5 ccm 40-proz. methanolische Salzsäure hinzu, filtriert vom ausgeschiedenen Kaliumchlorid, wäscht mit absol. Methanol und dampft das Filtrat bis zur sirupösen Konsistenz ein. Beim Hinzufügen von überschüssigem Aceton fällt die Arsinsäure als kristallines Pulver aus. Man kristallisiert mehrmals aus wenig 96-proz. Aethanol um.

Ausbeute: 6,8 g d. i. 58% d. Theorie.

In kaltem Wasser leicht, in kaltem Methanol und Aethanol mäßig und in heißen Alkoholen sehr leicht löslich. Die Arsinsäure beginnt bei 174—175° zu sintern und ist bei 178 bis 179° geschmolzen.

6,286 mg Subst.: 0,306 ccm N (23°, 753 m/m)
0,1575 g Subst.: 0,0937 g $Mg_2As_2O_7$
0,1203 g Subst.: 0,1641 g CO_2; 0,0431 g H_2O
$C_8H_{10}O_4NAs$.

Ber.:	N 5,53	As 28,94	C 37,06	H 3,89
Gef.:	N 5,56	As 28,72	C 37,20	H 4,01

N-Benzyl-2-pyridon-3-arsinsäure (XXXII).

6 g 2-Pyridon-3-arsinsäure und 4,6 g Kaliumhydroxyd werden in 30 ccm heißem absol. Methanol gelöst und mit 5,2 g Benzylchlorid sechs Stunden am Rückflußkühler gekocht. Man filtriert vom ausgeschiedenen Kaliumchlorid ab, wäscht mit absol. Methanol, dampft das Filtrat zur Trockene und nimmt mit 75 ccm Wasser auf. Dann säuert man mit 6 ccm Salzsäure (D = 1,19) an, filtriert die ausgeschiedene Arsinsäure ab und wäscht mit Aceton. Man kristallisiert aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle um.

Ausbeute: 4,1 g d. i. 48% Theorie. Die Arsinsäure ist leicht löslich in heißem Methanol und Aethanol. In kaltem Wasser unlöslich, in heißem schwer löslich. Sie beginnt bei 230° zu schmelzen und ist klar geschmolzen bei 237—238°.

Die auf dem Diazowege (a) aus 2-Oxy-3-aminopyridinchlorhydrat und die nach dem Schmelzverfahren (b) aus α-Pyridon und Arsensäure erhaltene 2-Pyridin-3-arsinsäure[5]) gaben das gleiche Benzylierungsprodukt. Die Mischschmelze beider Präparate ergab keine Depression. Die Analysen zeigten übereinstimmende Werte:

a) 0,1010 g Subst.: 0,1722 g CO_2; 0,0352 g H_2O
0,1705 g Subst.: 0,0868 g $Mg_2As_2O_7$

C_{12} H_{12} O_4 N As.		
Ber.: C 46,59	H 3,91	As 24,25
Gef.: C 46,50	H 3,89	As 24,58

b) 4,087 mg Subst.: 6,984 mg CO_2, 1,478 mg H_2O
5,638 mg Subst.: 0,230 ccm N (24°, 770 m/m)

C_{12} H_{12} O_4 N As.		
Ber.: C 46,59	H 3,91	N 4,53
Gef.: C 46,61	H 4,05	N 4,75

N-Acetamid-2-pyridon-3-arsinsäure (XXXIII).

Eine Lösung von 11 g 2-Pyridon-3-arsinsäure und 8,4 g Aetzkali in 50 ccm absol. Methanol wird mit einer Lösung von 9,5 g Chloracetamid in 50 ccm absol. Methanol sechs Stunden auf dem Wasserbade unter Rückflußkühlung gekocht. Nach dem Erkalten filtriert man das ausgeschiedene Gemisch von Kaliumchlorid und Dikaliumsalz der Arsinsäure ab, wäscht mit wenig absol. Methanol, löst in 30 ccm heißem Wasser und fällt durch 8,4 ccm konzentrierte Salzsäure (D = 1,19) unter Kühlung die Arsinsäure aus. Man wäscht mit wenig

[5]) Binz, Räth u. Maier-Bode A. 487, 119 (1931).

Wasser und kristallisiert aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle um.

Ausbeute: 6,6 g d. i. 46% d. Theorie. Farblose Nadeln, die in kaltem Wasser mäßig, in heißem sehr leicht löslich sind. In Methanol und Aethanol schwer löslich. Von 253° ab beginnt die Arsinsäure sich zu verfärben und bei 262—263° zersetzt sie sich unter starker Gasentwickelung. Beim Kochen der Arsinsäure mit Alkalien entwickelt sich Ammoniak.

5,955 mg Subst.: 0,525 ccm N (23°, 759 m/m)
0,1668 g Subst.: 0,0907 g $Mg_2As_2O_7$
$C_7H_9O_5N_2As$.
Ber.: N 9,79 As 26,21
Gef.: N 10,15 As 26,31

N,N'-Di-acetamid-3,3'-arseno-2,2'-pyridon (XXXIX).

2 g N-Acetamid-2-pyridon-3-arsinsäure, in 50 ccm heißem Wasser und 5 ccm konzentrierter Salzsäure (D=1,19) gelöst, werden mit 1 ccm 50-proz. unterphosphoriger Säure versetzt. Die Arsenoverbindung scheidet sich sofort in farblosen Nädelchen ab, die beim Trocknen eine hellgelbliche Farbe annehmen. Man saugt ab, wäscht zweimal mit Wasser, dann mit Aceton und Aether.

Ausbeute: 1 g d. i. 63,3% d. Theorie.

Unlöslich in Wasser, Methanol und Aethanol. Beginnt sich bei 250° zu verfärben und bei 267° tritt Schwarzfärbung ein. Die Substanz hat keinen Schmelzpunkt. Eine Molekulargewichtsbestimmung nach Rast konnte nicht ausgeführt werden, da sich die Arsenoverbindung im Campher nicht löste.

6,567 mg Subst.: 0,689 ccm N (24°, 753 m/m)
0,3386 g Subst.: 0,1539 g $Mg_2As_2O_7$
$C_{14}H_{14}O_4N_4As_2$
Ber.: N 12,39 As 33,16
Gef.: N 11,95 As 32,50

III. 4-Pyridon-3-arsinsäure. (XIV).

25 g 3-Amino-4-pyridon-chlorhydrat[6]), in 150 ccm Wasser und 25 ccm konzentrierter Salzsäure gelöst, werden unter Eiskühlung mit einer Lösung von 10,5 g Natriumnitrit in 100 ccm Wasser diazotiert. Man läßt die gekühlte Flüssigkeit in eine eiskalte Lösung von 16,5 g Arsenik in 300 ccm

[6]) Siehe Dissertation F. Ocariz (Berlin, eingereicht 1931).

5-proz. Natronlauge unter Rühren einfließen und gibt, wenn die Stickstoffentwicklung schwächer wird, noch 50 ccm 40-proz. Natronlauge zu. Nach einstündigem Rühren wird mit Salzsäure schwach angesäuert, mit Tierkohle entfärbt und auf etwa $^1/_3$ des Volumens eingeengt. Man behandelt mit 25 ccm 50-proz. unterphosphoriger Säure und etwas Jodkali ca. zwei Stunden auf dem siedenden Wasserbad, filtriert die Arsenoverbindung ab, und wäscht einmal mit Wasser nach. Aus dem Filtrat wird durch Neutralisation mit Ammoniak noch etwas Arsenoverbindung erhalten. Man oxydiert die Arsenoverbindung unter Kühlung mit verdünntem Wasserstoffsuperoxyd, filtriert die abgeschiedene Arsinsäure ab, gewinnt den Rest durch Einengen im Vakuum und kristallisiert aus Wasser mit Tierkohle um.

Ausbeute: 15 g d. h. 41% der Theorie.

Schwer löslich in kaltem, leichter in heißem Wasser, in organischen Lösungsmitteln kaum löslich. Die Substanz zeigt keinen Schmelzpunkt.

0,1803 g Subst.: 0,1807 g CO_2, 0,0406 g H_2O
0,1884 g Subst.: 0,1325 g $Mg_2\ As_2\ O_7$
7,038 mg Subst.: 0,397 ccm N (24°, 761 m/m)
$C_5\ H_6\ O_4\ N\ As$

Ber.:	C 27,40	H 2,76	As 34,22	N 6,40
Gef.:	C 27,33	H 2,52	As 33,95	N 6,49

IV. Derivate der 4-Pyridon-3-arsinsäure.

3,3'-Arseno-4,4'-pyridon-dichlorhydrat (XXXVIII).

Zur warmen Lösung von 5 g 4-Pyridon-3-arsinsäure fügt man 4 ccm 50-proz. unterphosphorige Säure, einige Tropfen Jodwasserstoff und erwärmt 10 Minuten auf dem Wasserbade. Man versetzt nach dem Abkühlen vorsichtig mit 25-proz. Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaktion. Die Arsenoverbindung fällt als gelblichweißer, flockiger Niederschlag aus, den man absaugt mit heißem Wasser, dann mit Aceton und Aether wäscht. Die noch ätherfeuchte Arsenoverbindung versetzt man mit 10 ccm 20-proz. Salzsäure, erwärmt auf dem Wasserbade bis Lösung eingetreten ist und fügt zu der noch warmen Lösung 40-proz. methanolische Salzsäure im Ueberschuß hinzu, worauf die Flüssigkeit zu einem Kristallbrei erstarrt. Man saugt ab, wäscht mit Methanol und Aether.

Ausbeute: 3,9 g d.i. 51% d. Theorie.

Arsenopyridon-dichlorhydrat löst sich nicht in der berechneten Menge verdünnter, wohl aber in konzentrierter Natronlauge. Beim Verdünnen einer konzentrierten Lösung mit Wasser erfolgt Abscheidung von Arsenopyridon, also Hydrolyse. Arsenopyridon-dichlorhydrat kristallisiert in farblosen Nadeln, die sich in wenig Wasser lösen. Die wässerige Lösung trübt sich aber sofort unter Abscheidung der Base durch Hydrolyse.

0,2091 g Subst.: 0,1431 g AgCl.
0,2664 g Subst.: 0,2005 g $Mg_2As_2O_7$
$C_{10}H_{10}O_2N_2Cl_2As_2$
Ber.: Cl 17,26 As 36,48
Gef.: Cl 16,93 As 36,33

N-Methyl-4-pyridon-3-arsinsäure (XXXIV).

8 g 4-Pyridon-3-arsinsäure und 6,7 g Aetzkali in 45 ccm heißem absol. Methanol werden mit 7 g Methyljodid sechs Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbade gekocht. Nach dem Erkalten filtriert man vom Jodkali ab, wäscht mit absol. Methanol, dampft zur Trockene und nimmt mit 50 ccm heißem absol. Methanol auf. Zu der erkalteten Lösung fügt man 15 g Silberchlorid, etwas 40-proz. methanolische Salzsäure und verfährt, wie bereits früher beschrieben wurde. Man filtriert ab, wäscht mit absol. Methanol, dampft zur Trockene und kristallisiert die Arsinsäure aus wenig Wasser um.

Ausbeute: 4,2 g d. i. 50% d. Theorie.

Farblose Nadeln, die in kaltem Wasser wenig, in heißem sehr leicht löslich sind. In Methanol und Aethanol unlöslich. Bei 273—274° tritt Verfärbung ein. Bei 285° erfolgt Zersetzung unter Gasentwicklung.

0,2006 g Subst.: 0,1342 g $Mg_2As_2O_7$
3,121 mg Subst.: 3,571 mg CO_2
$C_6H_8O_4NAs$. 0,918 mg H_2O
Ber.: As 32,17 C 30,90 H 3,46
Gef.: As 32,29 C 31,21 H 3,29

N-n-Butyl-4-pyridon-3-arsinsäure (XXXV).

5,5 g 4-Pyridon-3-arsinsäure und 4,6 g Aetzkali, in 30 ccm absol. heißem Methanol gelöst, werden mit 7 g n-Butyljodid sechs Stunden am Rückflußkühler gekocht. Man destilliert den größten Teil des Methanols ab, saugt nach dem Erkalten von dem ausgeschiedenen Kaliumjodid ab und wäscht mit

wenig absol. Methanol. Das Filtrat wird zur Trockene gedampft, mit 60 ccm absol. Methanol, 7 g trockenem, frischbereitetem Silberchlorid und unter Schütteln solange mit 40-proz. methanolischer Salzsäure versetzt, bis keine Braunfärbung mehr auftritt. Man filtriert vom Silberjodid und Kaliumchlorid, wäscht zweimal mit absol. Methanol nach und dampft das Filtrat zur Trockene. Den Rückstand löst man in 15 ccm warmem Wasser und scheidet durch 120 ccm Aceton die Arsinsäure ab. Diese fällt ölig aus und wird beim Stehen in einem Kältegemisch fest. Man kristallisiert aus verdünntem Aceton um. (Aceton: Wasser = 5 : 1.)

Ausbeute: 3,7 g d. i. 63% d. Theorie.

Farblose Nadeln, die sehr leicht löslich in Wasser und Alkoholen sind. Schmelzpunkt 107—108°.

0,2228 g Subst.: 0,1241 g $Mg_2As_2O_7$
7,887 mg Subst.: 0,350 ccm N (24°, 761 m/m)
$C_9H_{14}O_4NAs$
Ber.: As 27 25 N 5,09
Gef.: As 26,89 N 5,11

N-Benzyl-4-pyridon-3-arsinsäure (XXXVI).

Eine Lösung von 5,5 g 4-Pyridon-3-arsinsäure und 4,6 g Aetzkali in 30 ccm absol. heißem Methanol wird mit 5,2 g Benzylchlorid sechs Stunden am Rückflußkühler gekocht. Man filtriert vom ausgeschiedenen Kaliumchlorid, wäscht mit wenig absol. Methanol, dampft das Filtrat zur Trockene und nimmt in 75 ccm Wasser auf. Beim Ansäuern mit 6 ccm konzentrierter Salzsäure (D = 1,19) fällt die Arsinsäure zunächst ölig aus, erstarrt aber bald. Die Arsinsäure wird aus 50 ccm Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert.

Ausbeute: 4,7 g d. i. 60,7% d. Theorie.

Farblose Nadeln, die sich in kaltem Wasser und in kalten Alkoholen schwer, in heißem Wasser und in heißen Alkoholen leicht lösen. Beginnt bei 218° zu sintern und ist bei 221—222° geschmolzen.

0,3366 g Subst.: 11,30 ccm n/10 H_2SO_4 (Kjeldahl)
0,2010 g Subst.: 0,0995 g $Mg_2As_2O_7$
$C_{12}H_{12}O_4NAs$.
Ber.: N 4,53 As 24,25
Gef.: N 4,70 As 23,90

N-Acetamid-4-pyridon-3-arsinsäure (XXXVII).

Man kocht eine Lösung von 5,5 g 4-Pyridon-3-arsinsäure und 4,6 g Aetzkali in 30 ccm absol. heißem Methanol mit einer Lösung von 4,8 g Chloracetamid in 15 ccm absol. heißem Methanol sechs Stunden unter Rückfluß, filtriert nach dem Erkalten vom ausgeschiedenen Kaliumchlorid und Dikaliumsalz der Arsinsäure und wäscht mit wenig absol. Methanol. Den Rückstand löst man in 20 ccm heißem Wasser, fügt 3,7 ccm konz. Salzsäure hinzu und versetzt mit Aceton, wodurch die Arsinsäure nebst etwas Kaliumchlorid ausfällt. Man saugt ab, trocknet und kristallisiert aus 60-proz. Aethanol, wäscht mit Aceton und Aether.

Ausbeute 3,5 g d. i. 59,9% d. Theorie.

Farblose Nadeln, die in kaltem Wasser leicht, in warmem sehr leicht löslich sind. In Methanol und Aethanol sehr schwer löslich. Beim Kochen mit Alkalien entwickelt sich Ammoniak. Die Substanz hat keinen Schmelzpunkt. Bei 232° tritt Zersetzung unter starker Gasentwicklung ein.

0,1917 g Subst.: 0,1032 g $Mg_2 As_2 O_7$
6,923 mg Subst.: 0,582 ccm N (23°, 761 m/m
$C_7 H_9 O_5 N_2 As$.
Ber.: As 26,21 N 9,79
Gef.: As 25,99 N 9,71

Diese Arbeit ist im Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule zu Berlin auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. Dr. Ing. e. h. A. Binz ausgeführt worden.

Herrn Prof. Dr. A. Binz sage ich an dieser Stelle für die Anregung zur Arbeit und für seine mir bei ihrer Ausführung zuteil gewordene wertvolle Unterstützung besonderen Dank.

Lebenslauf.

Ich, Otto Bremer, bin am 15. September 1904 als Sohn des Kaufmanns Hermann Bremer zu Hamburg geboren. Hierselbst besuchte ich die Oberrealschule in Eimsbüttel, wo ich im September 1924 die Reifeprüfung ablegte. Alsdann widmete ich mich dem Studium der Chemie. Meine praktische Arbeit erledigte ich im Chemischen Staatslaboratorium der Universität Hamburg, im I. Chemischen Institut der Universität Berlin und im Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Berlin, woselbst ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. Ing. e. h. Binz meine Doktorarbeit anfertigte.

Das Verbandsexamen legte ich bei den Herren Hofrat Prof. Dr. Schlenk, Prof. Dr. Dr. Ing. e. h. Binz und Prof. Dr. Bodenstein ab.